DROGAS CARDIOVASCULARES

Versão Original:

Neal J. Thomas, M.D.

Pediatric Critical Care Medicine

PennState Children's Hospital

Mohan R. Mysore, M.D.

Pediatric Critical Care Medicine

Children's Hospital, Omaha

Versão Portuguesa:

Maria Alfaro, MD

João Rosa, MD

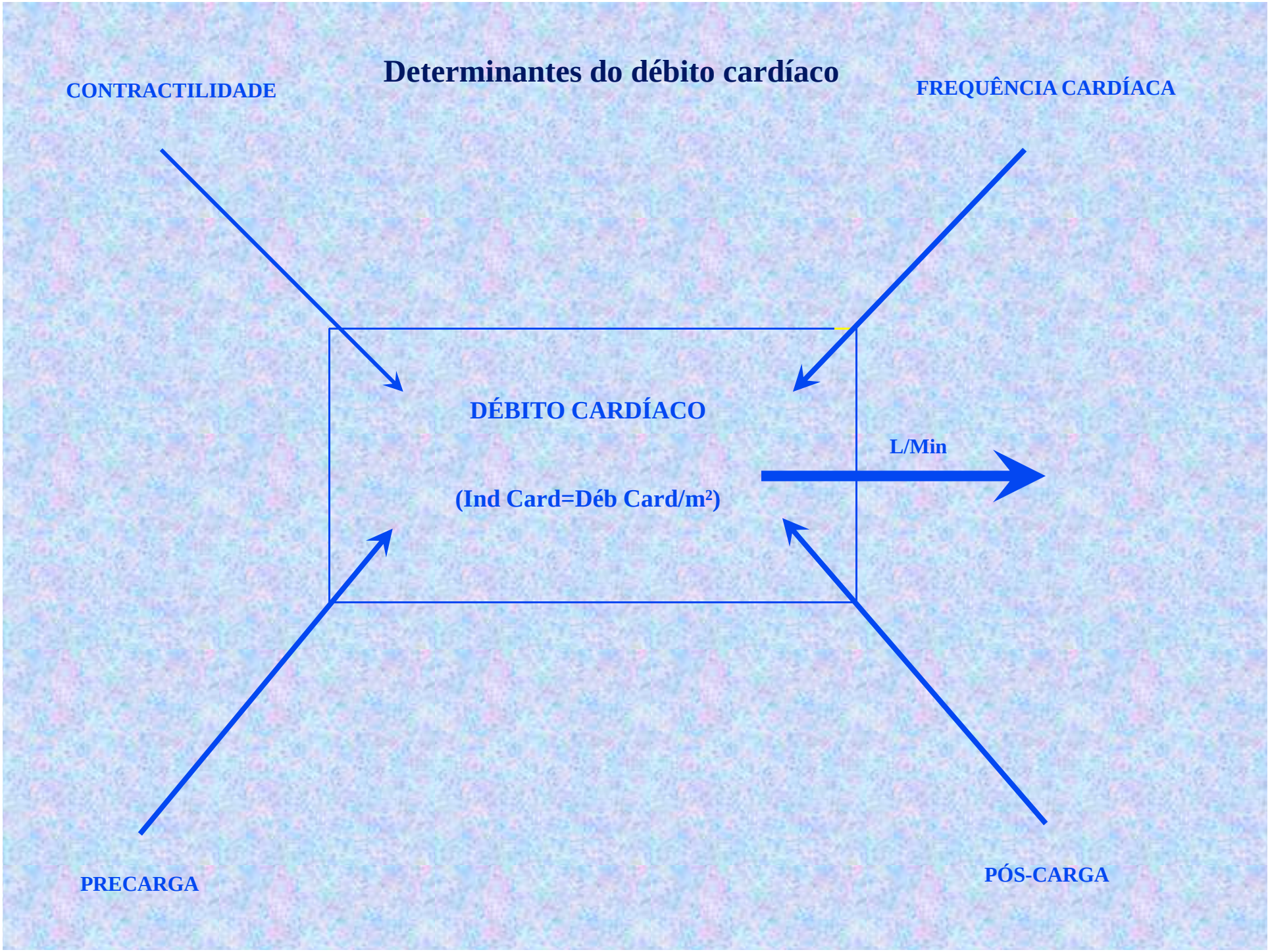
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos

Hospital Distrital Faro, Portugal

GLOSSÁRIO

- Inotrópicos: agentes que melhoram a contractilidade miocárdica e melhoram o volume de ejecção
- Pressores: agentes que aumentam a resistência vascular sistémica e a pressão arterial
- Cronotrópico: aumenta a frequência cardíaca
- Lusotrópico: melhora o relaxamento durante a diástole e diminui a pressão telediastólica nos ventrículos (melhora a função diastólica)

Determinantes do débito cardíaco



DROGAS CARDIOVASCULARES

- Do ponto de vista da UCIP podem dividir-se em 2 grupos principais
  - Medicações usadas na paragem cardíaca
  - Medicações cardíacas administradas em infusão contínua
- Muitos dos fármacos usados na paragem cardíaca podem ser também usados em infusão contínua

DROGAS CARDIOVASCULARES

- As acções principais da maior parte dos fármacos cardiovasculares serão determinadas pelos seus efeitos adrenérgicos que podem ser:
  - alfa-adrenérgicos
  - beta-adrenérgicos
  - dopaminérgicos

MEDICAÇÕES ALFA-ADRENÉRGICAS

- Podem dividir-se em:
  - Efeitos alfa$_1$-adrenérgicos
    - Contracção do músculo liso vascular
  - Efeitos alfa$_2$-adrenérgicos
    - Relaxamento do músculo liso vascular – é um efeito muito ligeiro que acontece com doses muito baixas de um agente alfa-adrenérgico como a epinefrina

MEDICAÇÕES BETA-ADRENÉRGICAS

- Podem dividir-se em
  - Efeitos Beta$_1$-adrenérgicos
    - Efeitos cardíacos directos
      - Inotropismo (aumento da contractilidade cardíaca)
      - Cronotropismo (aumento da frequência cardíaca)
  - Efeitos Beta$_2$-adrenérgicos
    - Vasodilatação
    - Broncodilatação

FÁRMACOS CARDÍACOS EM PERFUSÃO CONTÍNUA

- Epinefrina
- Norepinefrina
- Dopamina
- Dobutamina
- Milrinona / Amrinona
- Nitroprussiato de Sódio
- Nitroglicerina
- Isoproterenol

EPINEFRINA

- É um agente alfa e beta-adrenérgico
- Portanto as indicações para a sua utilização em perfusão contínua são
  - Estado de baixo débito cardíaco
    - Os efeitos beta melhoram a função cardíaca
    - Os efeitos alfa podem aumentar a pós-carga e diminuir o débito cardíaco
  - Choque séptico
    - É útil quer pelo inotropismo quer pela vasoconstrição

EPINEFRINA

- As acções são dose-dependente (mcg/kg/min)
  - 0,02-0,08 = principalmente estimulação $beta_1$ e $beta_2$
    - Aumento do débito cardíaco
    - Vasodilatação ligeira
  - 0,1-2,0 = mistura $beta_1$ e $alfa_1$
    - Aumento do débito cardíaco
    - Aumento da RVS = vasoconstrição
  - >2,0 = principalmente alfa1
    - Aumento da RVS e pode diminuir o débito cardíaco por aumento da pós-carga

EPINEFRINA

- Os efeitos secundários incluem
  - Ansiedade, tremores e palpitações
  - Taquicardia e taquiarritmias
  - Aumento das necessidades de oxigénio do miocárdio e potencial causador de isquémia
  - Diminuição da circulação esplâncnica e hepática (elevação da AST e ALT)
  - Efeitos anti-insulínicos: acidose láctica, hiperglicémia

NOREPINEFRINA

- Emprege primariamente pelo seu efeito agonista alfa – aumenta a resistência vascular sistémica (e a TA) sem aumentar significativamente o débito cardíaco
- É usada em casos de baixa resistência vascular sistémica e hipotensão tal como um estado de "choque quente" profundo com débito cardíaco normal ou elevado
- A infusão deve ser titulada entre 0,05-1 mcg/kg/min

NOREPINEFRINA

- No geral a norepinefrina difere da epinefrina porque, nas doses em que é usada na prática clínica, a vasoconstrição supera qualquer aumento do débito cardíaco
  - i.e. a norepinefrina geralmente aumenta a tensão arterial e a resistência vascular sistémica, sem aumentar o débito cardíaco

NOREPINEFRINA

- Efeitos colaterais
  - Similares aos da Epinefrina
  - Pode comprometer a perfusão das extremidades e pode ser necessária a associação com um vasodilatador como a Dobutamina ou o Nitroprussiato de Sódio
  - Tem efeitos mais marcados na circulação esplâncnica e no consumo de oxigénio pelo miocárdio

DOPAMINA

- É um produto intermédio da via enzimática de produção de norepinefrina; portanto actua indirectamente por libertação de norepinefrina
- Tem efeitos directos alfa e beta adrenérgicos e dopaminérgicos, que são dose-dependentes
- As indicações baseiam-se nos efeitos adrenérgicos desejados

DOPAMINA

- Melhora a perfusão renal em doses de 2-5 mcg/kg/min
- Melhora o Débito Cardíaco no choque cardiogénico ou distributivo, ligeiro a moderado, em doses de 5-10 mcg/kg/min
- Útil na estabilização pós-reanimação em pacientes com hipotensão (associada a fluidos) em doses de 10-20 mcg/kg/min

DOBUTAMINA

- É uma catecolamina sintética com efeito inotrópico (aumenta o volume de ejecção) e vasodilatador periférico (reduz a pós-carga)
- Tem efeito cronotrópico positivo (aumenta a frequência cardíaca)
- Tem algum efeito lusotrópico
- Globalmente melhora o débito cardíaco pela actividade beta-agonista

DOBUTAMINA

- O seu metabolito *major* é a 3-O-metildobutamina, um potente inibidor dos alfa-adrenoreceptores
  - Portanto a vasodilatação é possivelmente secundária à formação deste metabolito
- A dose habitual para o inicio da infusão é 5 mcg/kg/min, sendo a dose titulada para obtenção de efeitos até 20 mcg/kg/min

DOBUTAMINA

- È usada em estados de baixo débito cardíaco e insuficiência cardíaca congestiva, tais como miocardite, miocardiopatia, enfarte do miocárdio
- Se a TA é adequada, pode ser combinada com fármacos que reduzem a pós-carga (nitroprussiato e IECA)
- Pode ser usada em conjunto com Epi/Norepi no choque profundo para melhorar o débito cardíaco e promover alguma vasodilatação periférica

MILRINONA/AMRINONA

- Pertencem a uma nova classe de agentes: as bipiridinas
- A actividade não é mediada por receptores e baseia-se na inibição selectiva da Fosfodiesterase tipo III, resultando na acumulação de AMPc no miocárdio
- O AMPc aumenta a força de contracção, a frequência e a extensão do relaxamento do miocárdio
- Efeitos inotrópico, vasodilatador e lusotrópico

AMRINONA

- É um agente de 1ª geração, actualmente com uso limitado
- Semi-vida longa (4,4 h) com potencial para provocar hipotensão prolongada após a dose de carga
- Associa-se a trombocitopenia
- Dose:
  - Carga: 0,75 mg/kg
  - Infusão: 5-10 mcg/kg/min
- É preferível utilizar MILRINONA

MILRINONA

- Melhora o débito cardíaco por melhorar a contractilidade, diminui a resistência vascular sistémica, a resistência vascular pulmonar (?), tem efeito lusotrópico e reduz a pré-carga por provocar vasodilatação
- É o único agente que melhora a função do Ventrículo Direito
- Semi-vida: 1-2 horas
- Dose:
  - Carga: 50 mcg/kg em 30 minutos
  - Infusão: 0,3 – 0,75 mcg/kg/min
- Não aumenta as necessidades de O_2 do miocárdio

VASODILATADORES

- Classificam-se por local de acção
  - Venodilatadores: reduzem a pré-carga – Nitroglicerina
  - Dilatadores arteriolares: reduzem a pós-carga – Minoxidil e hidralazina
  - Combinados: actuam nos leitos vasculares venoso e arterial e reduzem a pré e a pós-carga: Nitroprussiato de Sódio

NITROPRUSSIATO

- Actua directamente no músculo liso vascular arterial e venoso
- Indicado na hipertensão e nos estados de baixo débito cardíaco com resistência vascular sistémica aumentada
- Também se usa no pós-operatório de cirurgia cardíaca para diminuir a pós-carga a um coração lesado
- A acção é imediata, a semi-vida é curta e a actividade é titulável

NITROPRUSSIATO

- A sua toxicidade relaciona-se com um dos seus metabolitos, o cianeto
- A ocorrência de acidose metabólica grave e inexplicada deve sugerir toxicidade do cianeto
- A dose inicial é de 0,5 mcg/kg/min e titulada até 5 mcg/kg/min até se obterem os efeitos desejados. A dose pode ser mais alta (até 10 mcg/kg/min) por curtos períodos de tempo

NITROGLICERINA

- É também um vasodilatador directo mas o seu efeito *major* é venodilatador, com menor efeito nas arteríolas
- Não é tão eficaz como o nitroprussiato para baixar a tensão arterial
- Um outro efeito potencialmente benéfico é o relaxamento das coronárias, o que melhora o fluxo sanguíneo miocárdico regional e a entrega de oxigénio ao miocárdio

NITROGLICERINA

- Usa-se para melhorar a perfusão do miocárdio após cirurgia cardíaca
- As dose variam de 0,5-8 mcg/kg/min. A dose típica é de 2 mcg/kg/min durante 24-48 horas após cirurgia
- A metahemoglobinémia é um efeito secundário a considerar

ISOPROTERENOL

- É uma catecolamina sintética
- Tem efeito beta-agonista não específico com efeitos alfa-adrenérgicos mínimos
- Causa inotropismo, cronotropismo e vasodilatação sistémica e pulmonar
- Indicações: bradicardia, diminuição do débito cardíaco, boncospasmo (broncodilatador)
- Em alguns países já não está disponível

ISOPROTERENOL

- Usado ocasionalmente para manter a frequência cardíaca após transplante cardíaco

- A dose inicial é de 0,01 mcg/kg/min e é aumentada até 1,0 mcg/kg/min até obter os efeitos desejados

ÓXIDO NÍTRICO INALADO

- É um vasodilatador pulmonar selectivo
- Dilata apenas os capilares pulmonares dos alvéolos que participam nas trocas gasosas
- Diminui o shunt intra-pulmonar e melhora a relação ventilação / perfusão
- É rapidamente inactivado pela hemoglobina dos capilares pulmonares pelo que não apresenta efeitos secundários sistémicos (p ex hipotensão)

ÓXIDO NÍTRICO INALADO

- Utilidade potencial no ARDS e hipertensão pulmonar
- Por agora apenas aprovado para uso na hipertensão pulmonar persistente do RN
- É caro
- É necessário equipamento de monitorização específico
- Dose: Concentração de 0,5-60 ppm no gás inalado

Considerações adicionais

- Ventilação mecânica e oxigénio (para manter o débito cardíaco)
- Analgesia, ansiolise e sedação
- Homeostase electrolítica especialmente no Ca e Mg
- Nutrição – evitar hipoglicémia
- A anemia é PROIBIDA
- “Last but not the least”: manter volume vascular apropriado

Como seleccionar um agente inotrópico para perturbações hemodinâminas especificas na criança

Padrão hemodinâmico	Pressão arterial ou resistência vascular sistémica: Normal	Reduzido	Elevado
Choque séptico Stroke index* elevado Stroke Index* baixo ou Normal	Nenhum ou dopamina Dobutamina ou dopamina	Norepinefrina Dopamina ou epinephrina (or dobutamina mais norephinephrina)	Nenhum Dobutamina mais nitroprussiato
Choque cardiogénico	Dobutamina ou amrinona ou dopamina	Epinefrina ou dopamina	–
Disfunção miocárdica (a complicar doença grave)	Dobutamina ou dopamina ou amrinona	Epinefrina ou dopamina (ou dobutamina mais norepinefrina)	Dobutamina mais nitroprussiato
Insuf Cardíaca Congestiva	Dobutamina ou dopamina ou amrinona	–	Dobutamina mais nitroprussiato
Bradicardia	Nenhum	Isoproterenol	Nenhum

* Volume sistólico indexado

Preparação de drogas vasoactivas

$$\frac{6 \times \text{Peso (Kg)} \times \text{mcg/kg/min}}{\text{mL/h}} = \text{____ mg em 100 ml de G5\%/SF}$$

Outro modo de calcular:

ISOPROTERENOL
EPINEFRINA
NOREPRINEFRINA

} **0,6 x Peso em kg = ____ mg em 100 ml**
1 ml/h ⇒ 0,1 mcg/kg/min

DOPAMINA
DOBUTAMINA
AMRINONA
NITROPRUSSIATO

} **6 x Peso em kg = ____ mg em 100 ml**
1 ml/h ⇒ 1 mcg/kg/min

MEDICAÇÕES DE PARAGEM CARDÍACA

- Epinefrina
- Atropina
- Bicarbonato de Sódio
- Cálcio (Cloreto ou Gluconato)
- Lidocaína

EPINEFRINA

- Agente alfa e beta adrenérgico
- Na paragem cardíaca considera-se que os seus efeitos benéficos assentam na sua acção alfa-adrenérgica, aumentando a pós-carga e, portanto a tensão diastólica, levando a uma melhoria da perfusão coronária

EPINEFRINA

- Indicações
  - Paragem cardíaca
  - Broncospasmo severo
  - Reacções anafiláticas
- Via de administração
  - Intravenosa (IV) ou intraóssea (IO)
  - Subcutânea (SC) ou intramuscular (IM) (broncospasmo)
  - Endotraqueal (ET) (paragem cardíaca sem acesso IV ou IO)

EPINEFRINA

- Dose
  - Dose inicial (baixa): 0,01 mg/kg
    = 0,1 cc/kg (1:10.000)
  - Subsequentes (altas): 0,1 mg/kg
    = 0,01 cc/kg (1:1000)
  - As recomendações do Pediatric Advanced Life Support para utilização de doses elevadas estão em revisão

ATROPINA

- Agente parassimpáticomimético (não alfa ou beta-adrenérgico) actua por bloqueio da estimulação colinérgica dos receptores muscarínicos do coração
- Produz um aumento da frequência sinusal
- Tem pouco efeito na resistência vascular sistémica e na contractilidade miocárdica

ATROPINA

- Indicações:
  - Bradicardia
  - Bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau
  - Assistolia
  - Actividade eléctrica sem pulso (dissociação electromecânica)
- Vias de administração:
  - IV, IO, ET, SC, IM, nebulização

ATROPINA

- Dose
  - 10 – 20 mcg/Kg
  - A dose mínima é de 0,1 mg. Doses mais baixas podem induzir bradicardia reflexa (efeito estimulatório central dos núcleos medulares vagais)
  - Dose máxima (adulto): 2 mg

BICARBONATO DE SÓDIO

- A utilização na paragem cardio-respiratória mantém-se controversa devido à ausência de evidência que comprove o benefício da sua utilização
- Aumenta o pH sanguíneo por ligação com o hidrogénio para formar água e CO2
- $HCO^-_3 + H^+ \Rightarrow H_2CO_3 \Rightarrow H_2O + CO_2$
- A ventilação tem que ser adequada para remover o CO_2 ou a acidose respiratória agrava-se

BICARBONATO DE SÓDIO

- Efeitos adversos da acidose
  - Cardíacos
    - Diminuição da contractilidade
    - Baixa o limiar para fibrilhação ventricular
    - Diminui a resposta às catecolaminas
  - Vasculares
    - Diminui a resistência vascular sistémica
    - Diminui a resposta vascular sistémica às catecolaminas
    - Aumenta a resistência vascular pulmonar

BICARBONATO DE SÓDIO

- Indicações
  - Acidose pré-existente
  - Reanimação prolongada (>10 minutos)
  - Crise de hipertensão pulmonar
  - Hiperkaliémia
- Vias de administração
  - IV, IO
- Dose
  - 1 – 2 mEq/kg/dose (1 mEq/cc ou 0,5 mEq/cc)

CÁLCIO

- As recomendações actuais para a utilização de cálcio na reanimação restringem-se a algumas situações específicas
- O cálcio intracelular desempenha um papel importante na morte celular, mas nenhum estudo demonstrou que a hipercalcémia transitória agrave o prognóstico da paragem cardíaca

CÁLCIO

- Efeitos adversos da hipocalcémia
  - Diminuição da contractilidade cardíaca
  - Diminuição da resistência vascular sistémica
  - Diminuição da libertação de catecolaminas
  - Diminuição da resposta vascular às catecolaminas

CÁLCIO

- Indicações
  - Hipocalcémia
    - A diminuição do cálcio ionizado pode ser consequência de alcalose grave ou após transfusão de grandes volumes de sangue citratado
  - Hiperkaliémia
  - Hipermagnesémia
  - Overdose de bloqueadores dos canais do cálcio

CÁLCIO

- Vias de administração
  - Exclusivamente IV ou IO
  - Cloreto de cálcio: Cateter central
  - Gluconato de cálcio: Via periférica

- Dose
  - Cloreto de cálcio = 10 – 20 mg/kg
  - Gluconato de cálcio = 100 – 200 mg/kg

LIDOCAÍNA

- Anti-arrítmico da classe 1B
- Reduz o limiar de automaticidade e o limiar de fibrilhação ventricular
- É eficaz para terminar extrassístoles ventriculares
- Raramente utilizado em situações de paragem cardíaca em pediatria dado que a taquicardia ventricular e a fibrilhação ventricular não são situações frequentes

LIDOCAÍNA

- Indicações
  - Taquicardia ventricular
  - Fibrilhação ventricular
  - Extrassístoles ventriculares frequentes
- Vias de administração
  - IV, IO, ET
- Dose
  - 1 mg/kg/dose (pode ser necessário 2,5 mg/kg ET)

MEDICAÇÕES ENDOTRAQUEAIS

- LEAN
  - **L**idocaína
  - **E**pinefrina
  - **N**orepinefrina
  - **N**aloxona